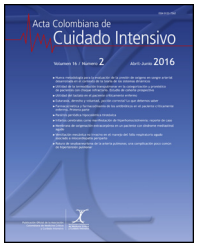
Acta Colombiana de Cuidado Intensivo xxx (xxxx) xxx–xxx

Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Acta Colombiana de Cuidado Intensivo

www.elsevier.es/acci



REVISIÓN

Cetoacidosis diabética

Jose Correa Guerrero[a], **Jesus David Bello Simanca**[b,*], **Rafael Guillermo Betancurt Mendoza**[b], **Luis Rodriguez Arrieta**[c], **Alejandro Alberto Castellanos Pinedo**[d] y **Carmelo Dueñas Castell**[e]

[a] *Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Hospital Universitario del Caribe, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia*
[b] *Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia*
[c] *Endocrinología Clínica y Metabolismo, Universidad de Antioquia, Clínica de Inmunología y Genética, Medellín, Colombia*
[d] *Medicina Interna y Endocrinología, Hospital San Jerónimo, Montería, Colombia*
[e] *Universidad de Cartagena, UCI Gestión Salud, Cartagena, Colombia*

Recibido el 18 de abril de 2024; aceptado el 19 de abril de 2024

PALABRAS CLAVE
Cetoacidosis diabética;
Fluidoterapia;
Insulina;
Bicarbonato

Resumen La diabetes mellitus es una de las condiciones crónicas no transmisibles más prevalentes a nivel mundial. Entre sus complicaciones agudas, la cetoacidosis diabética (CAD) es la emergencia más común. Para su diagnóstico es esencial conocer sus manifestaciones clínicas y criterios diagnósticos establecidos por las diferentes sociedades científicas. El tratamiento de la CAD se sustenta en tres pilares fundamentales, la administración temprana de líquidos, la insulinoterapia y la corrección de los trastornos electrolíticos. Sin embargo, en situaciones especiales las medidas anteriores se deben individualizar. Con un tratamiento adecuado y rápido, la tasa de supervivencia libre de morbilidad puede acercarse al 100%. En esta revisión, basados en un caso clínico, proporcionaremos información más reciente con referente al abordaje integral de la CAD en el paciente crítico.
© 2024 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS
Diabetic ketoacidosis;
Fluid therapy;
Insulin;
Bicarbonate

Diabetic ketoacidosis

Abstract Diabetes mellitus is one of the most prevalent non-communicable chronic conditions worldwide. Among its acute complications, diabetic ketoacidosis (DKA) is the most common emergency. For its diagnosis, it is essential to know the most common clinical manifestations and diagnostic criteria established by different scientific societies. The treatment of DKA is based on three key elements, early fluid administration, insulin therapy and correction of electrolyte disorders. However, in special situations the above measures must be individualized.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jesusb012@gmail.com (J.D. Bello Simanca).

https://doi.org/10.1016/j.acci.2024.04.004
0122-7262/© 2024 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: J. Correa Guerrero, J.D. Bello Simanca, R.G. Betancurt Mendoza et al., Cetoacidosis diabética, Acta Colombiana de Cuidado Intensivo, https://doi.org/10.1016/j.acci.2024.04.004

SHOUT
SHARE
IT

With appropriate and prompt treatment, the morbidity-free survival rate can reach up to 100%. In this review, based on a clinical case, we will provide more recent information regarding the comprehensive approach to DKA in critically ill patients.
© 2024 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Caso clínico

Mujer de 50 años con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 y mala adherencia al tratamiento; consulta a urgencias por dolor abdominal, náuseas, poliuria y polidipsia desde hace tres días, glucosa capilar (520 mg/dL). Al examen físico somnolienta, mucosa oral y piel seca. Gasometría pH 6,83, bicarbonato (HCO_3) 4,3 mmol/L, hiato aniónico o anión gap 31,7 mmol/L. Cetonuria ++, potasio 3,0 mEq/L, sodio 138 mEq/L. ¿Cómo manejaría a esta paciente?

Magnitud del problema

La cetoacidosis diabética (CAD) es una emergencia endocrinológica y su prevalencia varía del 15 al 70% del total de los pacientes diabéticos[1]. Es más común en los pacientes con diabetes tipo 1, pero también puede afectar a individuos con diabetes tipo 2 y diabetes gestacional[2]. En Colombia, aproximadamente el 40% de ellos requiere ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y a pesar de los avances en el manejo persiste con tasas de mortalidad intrahospitalaria de hasta el 7,5%[3] comparada con la mortalidad en países del primer mundo en donde son menores al 1%. Además, la CAD se considera la causa más común de muerte en diabetes tipo 1 a nivel mundial[2]. Así, la CAD puede ser un desafío clínico, especialmente en poblaciones de riesgo como adultos mayores, pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (ICC), con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada y embarazadas[4].

Definición y fisiopatología

La CAD se define por la presencia de acidosis metabólica con anión gap elevado, cetonemia o cetonuria con o sin hiperglucemia, con una historia previa o diagnóstico de *novo* de diabetes mellitus[5]. Fisiopatológicamente es causada por un déficit absoluto o relativo de insulina, con la consecuente cetogénesis, lipólisis, lipotoxicidad y acidosis metabólica.

Un incremento de las hormonas contrarreguladoras (cortisol, glucagón, catecolaminas) genera una mayor gluconeogénesis y glucogenólisis. Promueve hiperglucemia, diuresis osmótica, deshidratación, alteraciones electrolíticas y disfunción de órganos[6] (fig. 1).

Factores desencadenantes

Generalmente los factores precipitantes más frecuentes son las infecciones (69%) y con la siguiente distribución: neumonía (38,7%) e infecciones del tracto urinario (30,6%). Otro factor es la mala adherencia al tratamiento (52,5%), factores estresantes (10%) y el debut de diabetes mellitus (9,8%)[7,8]. Recordamos también la asociación de algunos fármacos como olanzapina, clozapina, corticoides, tiazidas e inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 [SGLT2] como posibles factores precipitantes de CAD[9]. Es importante resaltar que en países de bajos ingresos el bajo estrato socioeconómico y educativo puede aumentar hasta tres veces un mayor riesgo de hospitalización[10].

Presentación clínica

Típicamente los pacientes refieren poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso, dolor abdominal, náuseas, vómitos, polipnea (respiración de Kussmaul), aliento con olor a cetonas (afrutado), mucosa oral y piel seca. Todo lo anterior por la deshidratación producida por la hiperglucemia y la acidosis metabólica. A veces se manifiesta gravemente con insuficiencia respiratoria aguda, inestabilidad hemodinámica y alteración del estado de conciencia, pero también puede variar según la condición clínica subyacente, como infarto agudo de miocardio, eventos cerebrovasculares agudos, pancreatitis aguda e infecciones de acuerdo con el órgano comprometido, entre otras[11].

Criterios diagnósticos y de gravedad

Los criterios diagnósticos basados en tres sociedades científicas: Asociación Americana de Diabetes (ADA) en 2009[12], Sociedad Británica de Diabetes para el Cuidado Intrahospitalario (JBDS-IP) en 2022 (revisada en marzo de 2023)[13] y Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos/Colegio Americano de Endocrinología (AACE/ACE) en 2016[14]. En 2016[13] se establecieron los criterios para el diagnóstico y la gravedad de la CAD (tabla 1). Los criterios establecidos tienen en común un pH < 7,30 y la presencia de cetonas, ya sea en orina o sangre.

Entre las diferencias resaltamos la AACE/ACE en 2016 que no tiene en cuenta la hiperglucemia y los niveles de HCO_3 dentro de sus criterios diagnósticos, y esto debido a una mayor incidencia de CAD normoglucémica o ligeramente hiperglucémica, como son los casos de CAD relacionados con el uso de iSGLT2[12]. En pacientes con antecedente de disfunción renal, al evaluar el pH y el HCO_3 se debe tener en cuenta, que la disfunción renal *per se* puede causar acidosis metabólica con anión gap elevado, y además una alteración en la depuración de cuerpos cetónicos. Galindo et al. en 2021 demostraron que los pacientes con ERC terminal presentaban niveles más bajos de ß-hidroxibutirato, a pesar de

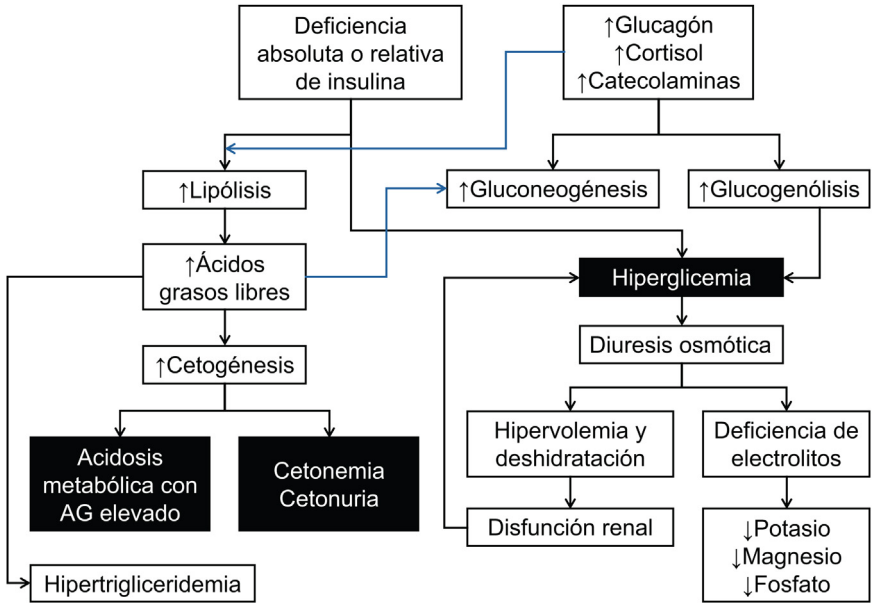


Figura 1 Fisiopatología de la cetoacidosis diabética (CAD).
AG: anión gap.
Adaptado de: Ghosh S[6].

Tabla 1 Criterios diagnósticos y de gravedad

Criterio	ADA 2009[12]			JBDS-IP 2022[13]		AACE/ACE 2016[14]
	Leve	Moderada	Grave	Leve-moderada	Grave	
Glucemia (mg/dL)	> 250	> 200 o diabetes conocida	NA			
pH*	7,25 a 7-30	7,00 a < 7,25	< 7,00	< 7,30	< 7,00	< 7,30
HCO_3 (mEq/L)	15 a 18	10 a < 15	< 10	< 15	< 5	NA
Anión Gap‡	> 10	> 12	NA	> 16	> 10	
Cetonuria†	Positiva	≥ 2+		Positiva		
Cetonemia†	Positiva	> 3,0 mmol/L	> 6,0 mmol/L	≥ 3,8 mmol/L		
Estado de consciencia‡	Alerta	Alerta/ somnolencia	Estupor/ coma	NA	ECG < 12 o AVPU anormal	Somnolencia/ estupor/coma$
Otros	NA	NA	NA	NA	K < 3,5 mmol/L SpO_2 < 92% PAS < 90 Pulso > 100 o < 60	NA

ADA: Asociación Americana de Diabetes; JBDS-IP: Sociedad Británica de Diabetes para el Cuidado Intrahospitalario; AACE/ACE: Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos/Colegio Americano de Endocrinología; NA: no aplica; ECG: Escala de coma de Glasgow; AVPU: escala AVPU (alerta, voz, dolor, sin respuesta).
* Arterial o venoso.
† Método de reacción del nitroprusiato.
‡ No es un criterio diagnóstico.
$ Define como moderado-grave.

la presencia de otros marcadores de CAD. Se sugiere que en pacientes con ERC avanzada donde los criterios de acidosis metabólica no son específicos, un nivel de ß-hidroxibutirato > 3 mmol/L puede ser útil para confirmar el diagnóstico de CAD[15].

Estrategias terapéuticas

El manejo actual de la CAD se centra en cinco pilares fundamentales: I) restaurar el volumen circulante y corregir la hiperglucemia, II) corregir la acidosis, III) prevenir y tratar

las alteraciones electrolíticas, IV) prevenir la hipoglucemia y, V) tratar el factor precipitante[12,13].

Restaurar el volumen circulante y corregir la hiperglucemia:

Fluidoterapia ¿cuánto de fluido se debe administrar?

La administración de fluidos ayuda a restaurar el volumen circulante, además de disminuir los niveles de glucemia y la osmolaridad, con una mayor ventana de oportunidades en las primeras 24 horas[12,13]. Sin embargo, aún no está claro cuál es la velocidad de infusión ideal de los cristaloides. Para lo anterior citaremos dos ensayos clínicos que compararon distintas tasas de infusión (tabla 2). Adrogué comparó tasas de infusión de solución salina a 1.000 mL/h por cuatro horas seguidos de 500 mL/h por cuatro horas vs. 500 mL/h por cuatro horas seguidos de 250 mL/h, el desenlace primario fue mejorar los niveles de pH y presión de dióxido de carbono (PCO_2); no hubo diferencia significativa entre ambas intervenciones en el desenlace de interés[16]. El segundo estudio clínico comparó la misma tasa de fluidos, no encontrando diferencias significativas en el pH, PCO_2, HCO_3 o anión gap[17]. Lo anterior haría cuestionable el beneficio clínico de altas tasas de infusión de cristaloides en la etapa inicial; por eso el panel de expertos de las diferentes sociedades científicas coinciden en una reanimación hídrica con una tasa de infusiones menores; 500 mL/h por cuatro horas seguidos de 250 mL/h por cuatro horas, pero evaluando constantemente el riesgo de sobrecarga de fluidos[12].

Por lo tanto, la siguiente pregunta sería; ¿todos los pacientes deben recibir la misma cantidad de fluidos inicialmente? En respuesta a esta pregunta, iniciamos mencionando el riesgo importante de sobrecarga de fluidos y su relación con una mayor morbimortalidad en la población general, sin embargo, carecemos de estudios en pacientes con CAD que evalúen este riesgo. Pero el racionamiento fisiopatológico y la presencia de algunas condiciones clínicas especiales nos lleva a pensar que no sería la misma cantidad de líquidos para todos los pacientes, como por ejemplo los que debutan normoglucémico o ligeramente hiperglucémico sin signos importantes de deshidratación, en ellos probablemente el objetivo de administrar fluidos perdería beneficios; es necesario recordar que el mayor beneficio del uso de fluidos se da en los pacientes con hiperglucemia severa. Lo mismo aplicaría para los pacientes con ICC, ERC avanzada o en hemodiálisis, dado su mayor riesgo de sobrecarga de fluidos. Por lo tanto, guiar la reanimación de fluidos por parámetros dinámicos de respuesta a fluidos podría ser un enfoque apropiado para este grupo poblacional[18,19].

Fluidoterapia: ¿qué tipo de fluido administrar?

Otro aspecto discutido es el tipo de fluido a administrar. Se ha planteado que el exceso de cloro en la solución salina puede retrasar la resolución de la CAD y un mayor riesgo de acidosis hiperclorémica. Pero cuando comparamos soluciones balanceados (lactato de Ringer o Plasma-Lyte) vs. solución salina, se ha documentado una resolución más rápida de la CAD con el uso de las soluciones balanceadas[20].

Por tal razón, Alghamdi et al. realizaron una revisión sistemática y metaanálisis comparando solución salina vs. soluciones balanceadas con una heterogeneidad aceptable del 44%, reportando una resolución de la CAD en un tiempo de tres a seis horas más rápido, sumado a una menor estancia hospitalaria, a favor de las soluciones balanceadas[21].

Otro metaanálisis realizado por Catahay et al. mostró que las soluciones balanceadas se asocian con una resolución más rápida de la CAD en comparación con la solución salina (Hazard Ratio [HR], 1,46; intervalo de confianza [IC] 95%, 1,10 a 1,94; p = 0,009)[22].

Con base en estos dos metaanálisis hay un aparente beneficio clínico de las soluciones balanceadas con referente a una menor estancia hospitalaria debido a una resolución más rápida de la CAD. A pesar de lo anterior, las sociedades científicas continúan recomendando a la solución salina como cristaloide de elección[12,13]. Se debe evitar el uso de coloides sintéticos tipo almidones, gelatinas y dextranos por el alto riesgo de eventos adversos. Otros coloides como la albumina carecen de información en esta población[13,23,24] (tabla 2).

Soluciones dextrosadas

La concentración de dextrosa para el control glucémico en pacientes con CAD se sustenta en un estudio realizado por Krentz et al., que comparó dos concentraciones de glucosa al 5% vs. al 10%, resultando que la dextrosa al 10% disminuye significativamente más los niveles de cetonemia ($7,34 \pm 0,57$ vs. $5,18 \pm 0,57$ mmol/L; $p < 0,05$), pero con mayores tasas de hiperglucemia[25]. Algunos autores sugieren una concentración >10% especialmente en poblaciones con alto riesgo de sobrecarga de fluidos con el fin de reducir la cantidad de volumen infundido[19]. Actualmente se indica usar dextrosa, si la glucosa capilar es < 250 mg/dL y aún no hay criterios de resolución de la CAD, definidos estos criterios como pH venoso o arterial > 7,30, HCO_3 > 15 mEq/L, anión gap < 12 mEq/L y glucemia < 200 mg/dL[4,8,21].

Corrección de la cetosis: uso de insulina

El objetivo primario del uso de insulina en CAD es detener la cetogénesis y la lipólisis. Inclusive, pacientes con CAD euglucémica requieren una dosis ajustada de insulina para resolver la cetonemia, previniendo la aparición de hipoglucemia con el uso de soluciones dextrosadas[26].

La dosis inicial de insulina regular en pacientes con CAD varía dependiendo del consenso. Una dosis ajustada al peso de 0,1 UI/kg/h de insulina regular, sin previa administración de un bolo de 0,1 UI/kg de insulina regular para las sociedades del Reino Unido, y una dosis fija ajustada al peso de 0,1 a 0,14 UI/kg/h, con previa administración de un bolo de 0,1 UI/kg de insulina regular intravenosa para el consenso americano ADA 2009 (fig. 2)[12,13]. La administración inicial de un bolo de insulina regular intravenosa ajustado al peso surge de un pequeño ensayo clínico con unos 40 pacientes, un grupo recibió una dosis de carga de 0,07 UI/kg de insulina regular seguido de una infusión 0,07 kg/h, y el otro grupo una infusión continua de 0,07 UI/kg/h en sin previa dosis de carga. La mayoría de los pacientes que recibieron una infusión continua de 0,07 UI/kg/h sin la previa administración de un bolo requirieron dosis suplementarias de insulina para alcanzar los cambios deseados en la glucemia[26,27] (tabla 2).

Posteriormente, múltiples estudios han cuestionado la necesidad de administrar un bolo inicial de insulina, esto

Tabla 2 Estudios primarios en el manejo de la CAD: fluidoterapia, insulina y bicarbonato

Titulo y año	Tipo	Autores	Intervención	Resultados
Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis (1984)[50]	Ensayo clínico aleatorizado controlado	Hale PJ, Crase J, Nattrass M	Se aleatorizaron 38 pacientes con diagnóstico de CAD, 16 al grupo de intervención a quienes se les administró 150 mEq de HCO_3 y 16 al grupo de control a quienes se les administró solución salina.	La infusión de 150 mmol de HCO_3 retardo la caída del lactato sérico y de los cuerpos cetónicos en comparación con el grupo de solución salina. No hubo diferencias en la disminución de la concentración plasmática de glucosa
Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis (1986)[51]	Ensayo clínico aleatorizado controlado	Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE	Se aleatorizaron 21 pacientes con CAD grave (pH 6.9-7.14) en el grupo de intervención los pacientes recibieron 133,8 mEq de HCO_3 intravenoso si su pH arterial inicial era de 6,9 a 6,99; 89,2 mEq si su pH era de 7,0 a 7,09; y 44,6 mEq de HCO_3 si su pH era de 7,1 a 7,14. El HCO_3 se infundió por vía intravenosa durante 30 minutos y el régimen se repitió cada 2 horas hasta que el pH fue de 7,15 o más.	No hubo diferencias significativas en la tasa de disminución de niveles de glucosa o cetonas, ni en la tasa de aumento del pH o los niveles de HCO_3 en sangre ni en el líquido cefalorraquídeo en ambos grupos.
Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. A double blind, randomized, placebo-controlled trial (1991)[52]	Ensayo clínico aleatorizado controlado	Gamba G-0, Oseguera J, Castrejon M, Gomez-Perez FJ	Se asignaron aleatoriamente los pacientes al grupo de intervención (HCO_3 intravenoso) o control (solución salina). El grupo de intervención recibió la infusión de HCO_3 de la siguiente forma: 44,8 mEq en 50 mL para pacientes con pH arterial entre 7,10 y 7,14; 89 mEq en 100 mL para los de 7,00 a 7,09; y 133,5 mEq en 150 mL para los que tienen entre 6,90 y 6,99.	La administración de bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) en cetoacidosis diabética grave aceleró la velocidad de recuperación del pH arterial y produjo hipokalemia, sin afectar el resto de las variables estudiadas.
Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. Use in patients without extreme volume deficit (1989)[16]	Ensayo clínico aleatorizado controlado	Adrogué H J, Barrero J, Eknoyan G	Protocolo 1: 1.000 mL, seguido de 1.000 mL/h por 4 horas seguidos de 500 mL/h por 4 horas. Protocolo 2: 1.000 mL, seguido de 500 mL/h por 4 horas seguidos de 250 mL/hora por 4 horas.	El uso cauteloso de líquidos iv condujo a un mayor aumento de los niveles séricos de HCO_3 a las 4 y 24 horas en el grupo de intervención.

Tabla 2 (*continuación*)

Titulo y año	Tipo	Autores	Intervención	Resultados
Hydration in diabetic ketoacidosis. What is the effect of the infusion rate?[17]	Ensayo clínico aleatorizado controlado	Caputo DG, Villarejo F, Valle GB, Díaz Aguiar P, Apezteguia CJ	Protocolo 1: 1.000 mL, seguido de 1.000 mL/h. Protocolo 2: 1.000 mL, seguido de 500 mL/h.	No hubo diferencias en el estado ácido-base, los niveles de sodio, potasio y cloro a las 2, 4, 8, 12 y 24 horas entre los pacientes en los que se usó una tasa de reposición de 500 mL/h y en los que se usó una tasa de 1.000 mL/h, en cuanto a morbilidad y mortalidad, por lo cual se concluyó que en pacientes con CAD sin depleción de volumen grave es igualmente eficaz infundir 500 mL/h como 1.000 mL/h como tasa de reposición de líquidos.
Sodium chloride or Plasmalyte-148 evaluation in severe diabetic ketoacidosis (SCOPE-DKA): a cluster, crossover, randomized, controlled trial[48]	Ensayo clínico aleatorizado controlado	Ramanan M, Attokaran A, Murray L, Bhadange N, Stewart D, Rajendran G, et al.	48 pacientes aleatorizados a plasmalyte-148 vs. 42 pacientes aleatorizados a solución salina normal	No hubo diferencias en la mediana de cetonas séricas entre ambos grupos. Diferencias en la resolución de la CAD a las 24 horas, siendo del 69% en el grupo de plasmalyte vs. 36% en el grupo de solución salina (OR 4,4, IC 1,68-10,72 p = 0,002), aunque no se presentaron diferencias estadísticamente significativas en la resolución de la CAD a las 48 horas.
Clinical Effects of Balanced Crystalloids vs Saline in Adults With Diabetic Ketoacidosis. A Subgroup Analysis of Cluster Randomized Clinical Trials[20]	Análisis de subgrupo en pacientes adultos con CAD de los estudios SALT-ED y SMART.	Self WH, Evans CS, Jenkins CA. Brown RM, Casey JD, Collins SP, et al.	Se incluyeron 172 adultos de los ensayos clínicos mencionados. 94 pacientes se asignaron al grupo cristaloides balanceados y 78 al grupo de solución salina	El análisis de incidencia acumulada reveló un tiempo más corto hasta la resolución de la CAD en el grupo de cristaloides balanceados (tiempo medio hasta la resolución: 13 horas IQR: 9,5-18,8 horas) en comparación con el grupo de solución salina (mediana 16,9 horas, IQR: 11,9-34,5 horas) (HRa = 1,68 iv 95%, 1,18-2,38; p = 0,004)
Fluid management in diabetic-acidosis—Ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial[49]	Ensayo clínico aleatorizado controlado	Van Zyl DG, Rheeder P, Delport E.	Se aleatorizaron 57 pacientes, 29 al grupo de solución salina al -0,9% t 28 al grupo de lactato de Ringer	No diferencias en el tiempo de resolución de la CAD entre ambos grupos evaluados. El tiempo no ajustado para disminuir la glucosa a 14 mmol/L fue significativamente mayor en el grupo de lactato de Ringer (410 min IQR: 240-540) que en el grupo de solución salina (300 min, IQR: 235-420 p = 0,044).

Tabla 2 (*continuación*)

Titulo y año	Tipo	Autores	Intervención	Resultados
Is a Priming Dose of Insulin Necessary in a Low-Dose Insulin Protocol for the Treatment of Diabetic Ketoacidosis?[28]	Ensayo clínico aleatorizado controlado	Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J, Matteri R, Karas J.	Se aleatorizaron: 1) 12 pacientes a utilizar bolo inicial de 0,07 UI/kg de insulina regular seguido de 0,07 UI/kg/h 2) 12 pacientes a 0,07 UI/kg/h sin dosis de carga 3) 13 pacientes a infusión de insulina regular de 0,14 UI/kg/h sin dosis de carga.	No hubo diferencias estadísticamente significativas en los tiempos para alcanzar una glucemia $\leq$ 250 mg/dL, pH $\geq$ 7,3 y $HCO_3 \geq$ 15 mEq
Evaluation of outcomes following hospital-wide implementation of a subcutaneous insulin protocol for diabetic ketoacidosis[42]	Estudio de cohorte retrospectiva	Rao P, Jiang SF, Kipnis P, Patel DM, Katsnelson S, Madani S. et al.	El estudio se llevó a cabo en el sistema integrado de atención medica del norte de California. Se incluyeron pacientes hospitalizados con CAD de 21 hospitales. 4.739 en fase pre-implementación y 3.250 en fase posimplementación de uso de insulinas subcutánea (sc) para el manejo.	No diferencias significativas en días de estancia hospitalaria o muerte. RRa para ingreso a UCI 0,43 (IC 95% CI 0,33-0,56) en los sitios de intervención. Reducción del 50% en los reingresos hospitalarios a 30 días
Effectiveness and safety of early insulin glargine administration in combination with continuous intravenous insulin infusion in the management of diabetic ketoacidosis: A randomized controlled trial[43]	Ensayo clínico aleatorizado abierto de un solo centro	Thammakosol K, Sriphrapradang C.	Se incluyeron 60 pacientes y se aleatorizaron 30 pacientes al grupo de «glargina temprana» y 30 al grupo de control	La desviación estándar del tiempo de resolución de la CAD en el grupo de «glargina temprana» fue significativamente más rápido que en el grupo de control (9,89 $\pm$ 3,81 vs. 12,73 $\pm$ 5,37 horas p = 0,022). La mediana de la duración de la estancia hospitalaria fue significativamente más corta en el grupo de glargina temprana que en el grupo de control (4,75 [3,53-8,96] vs. 15,25 [5,71-26,38] días; p = 0,024). La incidencia de hiperglucemia de rebote, mortalidad por todas las causas e hipokalemia fue similar en ambos grupos

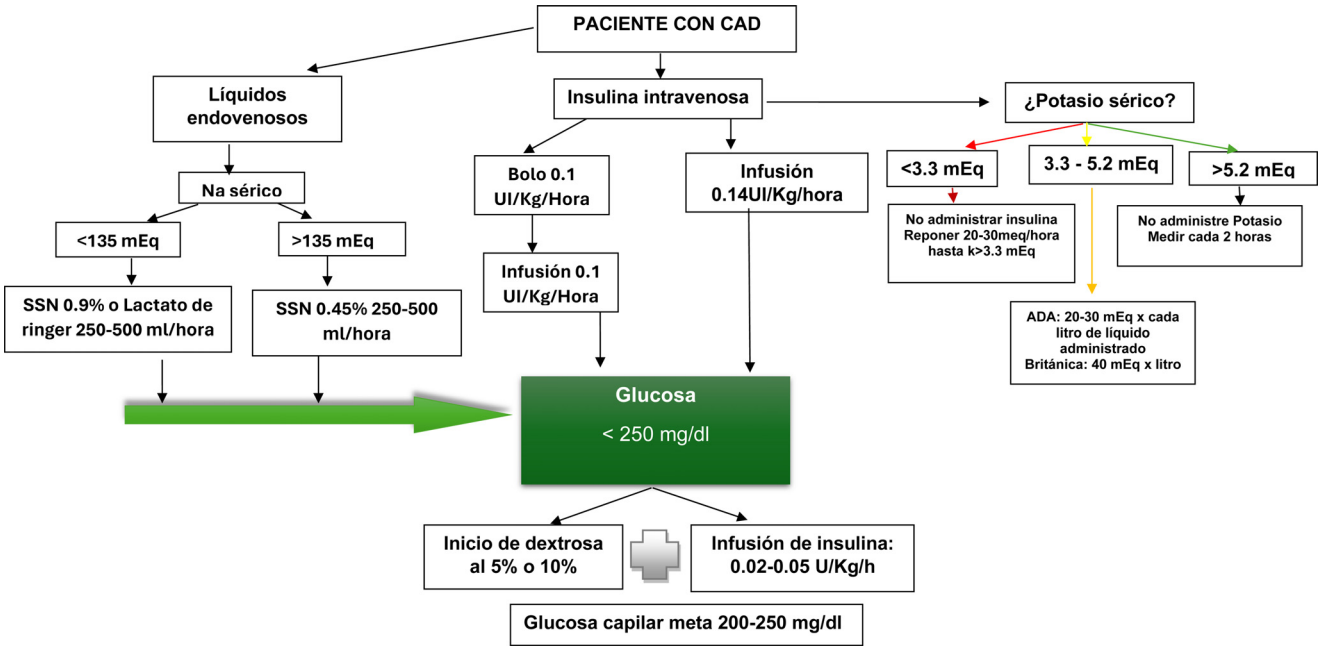

PACIENTE CON CAD
Líquidos endovenosos
Insulina intravenosa
¿Potasio sérico?
Na sérico
<135 mEq
>135 mEq
SSN 0.9% o Lactato de ringer 250-500 ml/hora
SSN 0.45% 250-500 ml/hora
Bolo 0.1 UI/Kg/Hora
Infusión 0.1 UI/Kg/Hora
Infusión 0.14UI/Kg/hora
<3.3 mEq
3.3 - 5.2 mEq
>5.2 mEq
No administrar insulina Reponer 20-30meq/hora hasta k>3.3 mEq
No administre Potasio Medir cada 2 horas
ADA: 20-30 mEq x cada litro de líquido administrado Británica: 40 mEq x litro
Glucosa
< 250 mg/dl
Inicio de dextrosa al 5% o 10%
Infusión de insulina: 0.02-0.05 U/Kg/h
Glucosa capilar meta 200-250 mg/dl

Figura 2 Algoritmo de manejo propuesto para la cetoacidosis diabética (CAD).
SSN 0,9%: solución salina al 0,9%.
Na: sodio; UI: Unidades Internacionales; kg: kilogramos; mEq: miliequivalentes.
Elaborado por los autores.

dado que no se han evidenciado diferencias en el tiempo de resolución de la CAD, pero en términos de seguridad no hubo una mayor tasa de hipoglucemia entre los pacientes que recibieron el bolo inicial[26,28–30].

La meta en reducción de la glucosa es entre 50 y 70 mg/h. Si no se logra la reducción deseada de glucosa en la primera hora, se puede administrar un bolo adicional de insulina a 0,1 U/kg o aumentar la tasa de infusión de insulina ajustada al peso. Como se mencionó anteriormente, cuando la glucosa plasmática alcanza 200 a 250 mg/dL en la CAD, la tasa de insulina debe disminuirse a 0,05 U/kg/h, para mantener la glucosa en sangre entre 150 y 200 mg/dL hasta cumplir criterios de resolución de la CAD (fig. 2). Otro aspecto importante es la hiperglucemia de rebote al detener la infusión de insulina intravenosa luego de la resolución de la CAD, el momento ideal para hacer la transición a la insulina subcutánea (sc) es antes de las comidas. La infusión de insulina intravenosa (iv) debe continuar durante dos a cuatro horas después de iniciar la insulina sc de acción corta o rápida para prevenir los rebotes mencionados[4,11,26,31,32].

La JBDS-IP recomienda iniciar con la dosis usual de insulina basal ambulatoriamente, y aquellos pacientes que antes no lo recibían, recomiendan iniciar una dosis de 0,25 U/kg de insulina de basal y suspender la insulina intravenosa dos horas después. Sin embargo, la dosis de insulina regular puede ser menor a 0,1 U/kg/h, por alto riesgo de hipoglucemia en las siguientes poblaciones: adultos mayores con pobre ingesta por vía oral, ERC y CAD euglucémica[13].

Una de las causas de CAD euglucémica, no tan frecuente, es el uso de iSGLT2 que origina una reducción de los requerimientos de insulina debido al aumento en la excreción urinaria de glucosa y la liberación de glucagón en las células alfa del páncreas, cambiando la relación insulina/glucagón aumentando así la lipólisis y la liberación de ácidos grasos libres con una mayor producción de cuerpos cetónicos a nivel hepático. Este tipo de CAD se convierte en un desafío terapéutico, debido a que en general debutan con euglucemia o una ligera hiperglucemia; en estos casos se sugiere iniciar con una dosis de insulina entre 0,02 a 0,05 UI/kg/h, omitiendo el bolo previo de insulina de 0,1 U/kg y todo lo anterior con el objetivo de evitar la hipoglucemia, sin olvidar suspender el iSGLT2[33–36].

Otro grupo especial son los pacientes con enfermedad ERC avanzada o en hemodiálisis en quienes el uso de dosis alta de insulina puede traer altas tasas de hipoglucemias. Por lo que se propone iniciar con dosis entre 0,02 a 0,05 UI/kg/h[37,38]. Para el caso de las embarazadas con CAD el manejo no difiere de la población general, pero se debe tener especial vigilancia del feto, ya que se han descrito complicaciones, como un mayor riesgo de parto pretérmino, hipoxia, acidosis metabólica y una mortalidad neonatal alrededor del 9-36%[37,39].

Corrección de la cetosis: uso de insulina subcutánea

No existe consenso sobre el uso temprano de insulina sc que facilite la transición desde la infusión iv, es palpable su importancia en la prevención de hiperglucemia de rebote y en la transición hacia servicios hospitalarios de menor complejidad[4,11]. Los métodos para determinar la cantidad de insulina sc a aplicar tras la transición desde la infusión se basan la mayoría de las veces, en los requerimientos de insulina iv administrados el día anterior. No existe un algoritmo ideal. Cada centro debería implementar el esquema que más se ajuste a la disponibilidad de recursos humanos y materiales. Mantener glucemias entre 140 y 180 mg/dL en pacientes seleccionados (diabetes mellitus tipo 1, posoperatorio de

revascularización miocárdica) podrían ser adecuados niveles glucémicos entre 110 y 140 mg/dL. No se recomiendan glucemias < 110 mg/dL ni >180 mg/dL. No se recomienda el esquema de «correcciones escalonadas» (*sliding-scale* en la literatura inglesa) de las hiperglucemias con insulina rápida sin aplicar insulina basal, este esquema de corrección es ineficaz y sin evidencia de beneficios a largo plazo (menor estancia hospitalaria, menor tasa de hiperglucemia), al estar planteado cómo un esquema «reactivo» las correcciones de insulina rápida o regular se realizan a *posteriori* de evidenciar las hiperglucemias[4,11,40].

El tratamiento de la CAD con insulina iv amerita de ambientes de alta complejidad con personal calificado en cuidados críticos o en un entorno de cuidados intermedios, estos espacios adolecen de una disponibilidad limitada y *per se* generan un costo mayor para la atención. Aunque los pacientes con CAD suelen estar en estado crítico, su atención suele ser algorítmica y puede que no requieran atención a nivel de UCI en aquellos sin CAD grave. Un régimen alternativo que incluya insulina sc intermitente con monitorización retirada puede permitir el ingreso a salas de menor complejidad pero que cuenten con personal entrenado. Varios estudios clínicos han demostrado la potencia y rentabilidad de los análogos de insulina subcutáneos de acción rápida (Lispro o Aspart) en el tratamiento de pacientes con CAD leve a moderada no complicada, los pacientes recibieron dosis sc de insulina de acción rápida de 0,2 U/kg inicialmente, seguidas de 0,1 U/kg cada hora o una dosis inicial de 0,3 U/kg seguida de 0,2 U/kg cada dos horas hasta que la glucosa en sangre fue < 250 mg/dL. Luego, la dosis de insulina se redujo a la mitad a 0,05 o 0,1 U/kg, respectivamente, y se administró cada una o dos horas hasta la resolución de la CAD. No hubo diferencias en la duración de la estancia hospitalaria, la cantidad total de insulina necesaria para la resolución de la hiperglucemia o la cetoacidosis, ni en la incidencia de hipoglucemia entre los grupos de tratamiento. El uso de análogos de insulina permitió el tratamiento de la CAD en las salas generales o en el departamento de urgencias y, por lo tanto, redujo el costo de hospitalización en un 30% sin cambios significativos en los eventos de hipoglucemia. Recientemente se han informado resultados similares en pacientes pediátricos con CAD[41].

En 2022 Rao et al. publicaron un estudio que enroló población adulta no gestante de un sistema de atención médica integrado en el norte de California, se evaluaron los efectos de un protocolo de tratamiento utilizando insulina sc en comparación con la insulina iv en pacientes hospitalizados con CAD de leve a moderada. Durante nueve años se registraron 7.989 hospitalizaciones por CAD en 21 hospitales. El protocolo se implementó con personal capacitado quienes luego de seleccionar adecuadamente al paciente administraron insulina glargina y lispro por vía sc, con dosis ajustadas según el peso del paciente en áreas hospitalarias por fuera de la UCI. Este protocolo demostró una reducción significativa en el ingreso a la UCI y en los reingresos hospitalarios, sin aumentar los eventos adversos. Se comparó este enfoque con el tratamiento estándar en 20 sitios de atención. La monitorización de la glucosa se realizó cada dos horas durante las primeras cuatro horas del ingreso y luego cada cuatro horas durante la hospitalización. No se observó un aumento en los casos de hipoglucemia. En resumen, estos resultados recientes indican que los análogos de insulina sc pueden ser una opción segura y efectiva para tratar la CAD de leve a moderada fuera de la UCI que cuenten con personal idóneo[42].

Un reciente estudio aleatorio controlado en 60 pacientes con diabetes tipo 2 reportó que la temprana combinación de glargina con infusión de insulina se asoció con una más rápida resolución de la CAD y más corta estancia hospitalaria sin aumentar la hipoglucemia ni la hipocalemia[43].

Corrección de electrolitos

Sodio

La mayoría de los consensos sugieren el uso de solución salina al 0,45% cuando los niveles de sodio corregido (Na medido [mEq/L] + 0,024 * (glucemia [mg/dL]) - 100) sean normales o elevados (≥ 135 mEq/L). Si los niveles de sodio corregido son bajos se sugiere utilizar solución salina al 0,9%[44].

Potasio

Los pacientes con CAD tienen déficit de potasio corporal total debido a pérdidas en la orina y/o el estado de acidosis metabólica que genera el transporte de hidrogeniones al interior de la célula y la salida de potasio al espacio extracelular para mantener el equilibrio catiónico. Todo lo anterior conlleva a falsos niveles normales o elevados de potasio sérico[27,45].

Por tal razón antes de iniciar el manejo con insulina se debe verificar los niveles de potasio sérico. Si estos niveles son menores de 3,3 mEq/L se debe retrasar el inicio de la insulina, y en primera instancia corregir con bolos de 30 a 40 mEq de cloruro de potasio intravenoso (ideal por una vía central) hasta obtener niveles mayores a 3,3 mEq/L. La hipocalemia se relaciona con un mayor riesgo de arritmias cardiacas y muerte cardiovascular[27]. Actualmente no se dispone de una evidencia clínica para guiar la tasa de reemplazo ideal de potasio.

Por lo tanto, la estrategia propuesta para corregir los niveles de potasio en CAD depende del consenso a seguir. La ADA recomienda adicionar 20-30 mEq de potasio por cada litro de cristaloide infundido, si el potasio es menor de 5,2 mEq/L, muy parecido al consenso del reino unido que recomienda 40 mEq por cada litro de cristaloide infundido, si el potasio es menor de 5,5 mEq, pero siempre y cuando el gasto urinario del paciente esté conservado[12,13].

Fosfato

En la CAD a pesar de que puede existir un déficit de fosfato de hasta 1 mmol/kg, los niveles al inicio pueden encontrarse normales o falsamente elevados por el paso del fosfato del espacio intracelular al extracelular[12]. Las complicaciones asociadas al déficit de fosfato son la debilidad de músculos respiratorios y una disminución de la contractilidad cardiaca. Estudios prospectivos aleatorizados han demostrado que la reposición de fosfato no mejora los desenlaces clínicos en pacientes con CAD[4]. Sin embargo, el consenso de la ADA sugiere la reposición de fosfato con 20-30 mEq de fosfato potásico en pacientes con disfunción cardiaca, anemia severa, depresión respiratorio y niveles de fosfato < 3,2 mEq/L[46].

Bicarbonato

El uso de HCO_3 en pacientes con CAD es controversial. El consenso de la JBDS-IP no recomienda su uso en ningún escenario[13], mientras que la ADA consideran la administración de 100 mEq de HCO_3 durante dos horas en aquellos pacientes con pH < 6,9[12].

Una revisión sistemática que incluyó tres ensayos clínicos informó la falta de beneficios clínicos del uso HCO_3 en CAD, inclusive se encontró que su uso se asocia con un empeoramiento paradójico de la cetosis y mayor riesgo de hipocalemia[27,47] (tabla 2).

Continuidad del caso clínico

El caso clínico reúne los criterios diagnóstico CAD: hiperglucemia, acidosis metabólica y la presencia de cetonuria. Según los niveles de pH, HCO_3 y anión gap, se clasifica como CAD grave. El factor precipitante identificado fue su mala adherencia al tratamiento.

Para la reanimación hídrica inicial, se inició solución salina al 0,9% 1.000 mL en una hora, seguido de una infusión de solución salina al 0,9% 500 mL/h durante las primeras cuatro horas y luego reduciendo la velocidad de la infusión a 250 mL/h, con el fin de evitar la sobrecarga de líquidos durante la reanimación hídrica, vigilamos con ultrasonido los patrones de congestión venosa siguiendo el protocolo *Venous Excess Ultrasound Score* (VExUS). Con referente al tipo de fluidos la evidencia clínica, aunque en construcción sugiere el uso de soluciones balanceadas para una resolución más rápida de la CAD por ahora seguimos adheridos a los consensos, pero una alternativa a la solución salina, lactato de Ringer se convertiría en el cristaloide a utilizar. Otra opción razonable sería el uso de solución salina al 0,45%, cuando tenemos niveles de sodio mayores a 145 mmol/L, pero esta estrategia no está justificada por estudios clínicos. La presencia de un potasio sérico < 3,0 mEq/L en nuestro paciente retraso la administración intravenosa de insulina. Posterior a una dosis 40 mEq de cloruro de potasio por vía central y un potasio sérico >3,3 mEq/L, se inició la administración de insulina intravenosa a una dosis de 0,1 U/kg/h sin previa dosis de carga. Hay que recordar que la dosis de carga queda a juicio clínico, ya que no hay diferencia en desenlaces como la resolución de la CAD. Luego de lograr los criterios de resolución de la CAD, se verificó la tolerancia a la vía oral y se realizó la transición de insulina sc.

Conclusión

La CAD demanda una detección temprana y un enfoque terapéutico oportuno para lograr altas tasas de supervivencia. Los pilares del tratamiento son restaurar el volumen circulante en los pacientes con signos de deshidratación o inestables hemodinámicamente, disminuir la cetosis y evitar complicaciones como alteraciones electrolíticas e hipoglucemia. Las estrategias terapéuticas actuales son basadas en consensos de expertos, y no en guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Por lo tanto, ante la ausencia de evidencia clínica de alta calidad, el abordaje para la toma de decisiones terapéuticas seguirá basándose en lo plausible biológicamente, la mejor evidencia disponible y la implementación de protocolos institucionales con el fin de mejorar la atención de los pacientes con CAD. Destacamos los resultados novedosos que sugieren que los análogos de insulina sc pueden ser seguros y eficaces para tratar la CAD leve a moderada en entornos por fuera de la UCI.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación para la elaboración de la presente revisión.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Hofer S. 1 Pitfalls in management of diabetic ketoacidosis (DKA). In: Speakers' Abstracts. BMJ Paediatrics Open. 2023;7 Suppl 1:A1–4, http://dx.doi.org/10.1136/bmjpo-2023-ASPED.1.
2. Karrar HR, Nouh MI, Alhendi RSA, Alsaedi OH, Sadah AHA, Bahri NM, et al. Diabetic Ketoacidosis: A Review Article. World Fam Med J/Middle East J Fam Med. 2022; 20:66–71, http://dx.doi.org/10.5742/MEWFM.2022.9525062.
3. Sierra-Vargas EC, Muñoz-Mejía OA, Zamudio-Burbano MÁ, Gómez-Corrales JD, Builes-Barrera CA, Román-González A. Cetoacidosis diabética: características epidemiológicas y letalidad en adultos atendidos en un hospital universitario en Colombia. Iatreia. 2020;34:7–14, http://dx.doi.org/10.17533/udea.iatreia.63.
4. Tran TTT, Pease A, Wood AJ, Zajac JD, Martensson J, Bellomo R, et al. Review of Evidence for Adult Diabetic Ketoacidosis Management Protocols. Front Endocrinol. 2017;8:106, http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2017.00106.
5. Jacobi J. Management of Endocrine Emergencies in the ICU. J Pharm Pract. 2019;32:314–26, http://dx.doi.org/10.1177/0897190019834771.
6. Ghosh S. Fluid Management in Diabetic Ketoacidosis. En: Handbook of Intravenous Fluids. Springer; 2022, ISBN 978-981-19-0499-8. p. 279–95.
7. Weinstock RS, Xing D, Maahs DM, Michels A, Rickels MR, Peters AL, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: results from the T1D Exchange clinic registry. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:3411–9, http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-1589.
8. Shahid W, Khan F, Makda A, Kumar V, Memon S, Rizwan A. Diabetic Ketoacidosis: Clinical Characteristics and Precipitating Factors. Cureus. 2020;12:e10792, http://dx.doi.org/10.7759/cureus.10792.
9. Westerberg DP. Diabetic Ketoacidosis: Evaluation and Treatment. Am Fam Physician. 2013;87:337–46.
10. Liu J, Li L, Li S, Wang Y, Qin X, Deng K, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2020;22:1619–27, http://dx.doi.org/10.1111/dom.14075.
11. Calimag APP, Chlebek S, Lerma EV, Chaiban JT. Diabetic ketoacidosis. Dis Mon. 2023;69:101418, http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2022.101418.
12. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. Diabetes Care. 2009;32:1335–43, http://dx.doi.org/10.2337/dc09-9032.
13. Dhatariya KK. The Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. The management of diabetic ketoacidosis in

adults—An updated guideline from the Joint British Diabetes Society for Inpatient Care. Diabet Med. 2022;39:e14788, http://dx.doi.org/10.1111/dme.14788.
14. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of SGLT-2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis. Endocr Pract. 2016;22:753–62, http://dx.doi.org/10.4158/EP161292.PS.
15. Galindo RJ, Pasquel FJ, Vellanki P, Zambrano C, Albury B, Perez-Guzman C, et al. Biochemical Parameters of Diabetes Ketoacidosis in Patients with End-stage Kidney Disease and Preserved Renal Function. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106:e2673–9, http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgab126.
16. Adrogué HJ, Barrero J, Eknoyan G. Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. JAMA. 1989;262:2108. doi:10.1001/jama.1989.03430150076029.
17. Caputo DG, Villarejo F, Valle GB, Díaz Aguiar P, Apezteguia CJ. Hydration in diabetic ketoacidosis. What is the effect of the infusion rate? Medicina (Mex). 1997;57:15–20.
18. Gosmanov AR, Gosmanova E, Dillard-Cannon E. Management of adult diabetic ketoacidosis. Diabetes Metab Syndr Obes. 2014;7:255–64, http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S50516.
19. Philip L, Poole R. Double trouble: managing diabetic emergencies in patients with heart failure. Pract Diabetes. 2018;35:139–43, http://dx.doi.org/10.1002/pdi.2181.
20. Self WH, Evans CS, Jenkins CA, Brown RM, Casey JD, Collins SP, et al. Clinical Effects of Balanced Crystalloids vs Saline in Adults With Diabetic Ketoacidosis: A Subgroup Analysis of Cluster Randomized Clinical Trials. JAMA Netw Open. 2020;3:e2024596, http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.24596.
21. Alghamdi NA, Major P, Chaudhuri D, Tsui J, Brown B, Self WH, et al. Saline Compared to Balanced Crystalloid in Patients With Diabetic Ketoacidosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Crit Care Explor. 2022;4:e0613, http://dx.doi.org/10.1097/CCE.0000000000000613.
22. Catahay JA, Polintan ET, Casimiro M, Notarte KI, Velasco JV, Ver AT, et al. Balanced electrolyte solutions versus isotonic saline in adult patients with diabetic ketoacidosis: A systematic review and meta-analysis. Heart Lung. 2022;54:74–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.hrtlng.2022.03.014.
23. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev. 2013:CD000567, http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000567.pub6.
24. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, Jaeschke R, Schortgen F, Groeneveld ABJ, et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. Intensive Care Med. 2012;38:368–83, http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2472-9.
25. Krentz AJ, Hale PJ, Singh BM, Nattrass M. The Effect of Glucose and Insulin Infusion on the Fall of Ketone Bodies During Treatment of Diabetic Ketoacidosis. Diabet Med. 1989;6:31–6, http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.1989.tb01135.x.
26. French EK, Donihi AC, Korytkowski MT. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. BMJ. 2019;365:l1114, http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l1114.
27. Kitabchi AE, Murphy MB, Spencer J, Matteri R, Karas J. Is a Priming Dose of Insulin Necessary in a Low-Dose Insulin Protocol for the Treatment of Diabetic Ketoacidosis? Diabetes Care. 2008;31:2081–5, http://dx.doi.org/10.2337/dc08-0509.
28. Cardoso L, Vicente N, Rodrigues D, Gomes L, Carrilho F. Controversies in the management of hyperglycaemic emergencies in adults with diabetes. Metabolism. 2017;68:43–54, http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2016.11.010.
29. Goyal N, Miller JB, Sankey SS, Mossallam U. Utility of Initial Bolus Insulin in the Treatment of Diabetic Ketoacidosis. J Emerg Med. 2010;38:422–7, http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2007.11.033.
30. Brown H, Tran R, Patka J. Effect of Bolus Insulin Administration Followed by a Continuous Insulin Infusion on Diabetic Ketoacidosis Management. Pharmacy. 2018;6:129, http://dx.doi.org/10.3390/pharmacy6040129.
31. Doshi P, Potter AJ, De Los Santos D, Banuelos R, Darger BF, Chathampally Y. Prospective Randomized Trial of Insulin Glargine in Acute Management of Diabetic Ketoacidosis in the Emergency Department: A Pilot Study. Smith S, ed. Acad Emerg Med. 2015;22:657–62, http://dx.doi.org/10.1111/acem.12673.
32. Hsia E, Seggelke S, Gibbs J, Hawkins RM, Cohlmia E, Rasouli N, et al. Subcutaneous Administration of Glargine to Diabetic Patients Receiving Insulin Infusion Prevents Rebound Hyperglycemia. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:3132–7, http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-1244.
33. Scheen AJ. SGLT2 inhibition: efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. Expert Opin Drug Saf. 2015;14:1879–904, http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2015.1100167.
34. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117–28, http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720.
35. Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 Inhibitors: A Systematic Review of Diabetic Ketoacidosis and Related Risk Factors in the Primary Literature. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2017;37:187–94, http://dx.doi.org/10.1002/phar.1881.
36. Fleming N, Hamblin PS, Story D, Ekinci EI. Evolving Evidence of Diabetic Ketoacidosis in Patients Taking Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105:2475–86, http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa200.
37. Eledrisi MS, Beshyah SA, Malik RA. Management of diabetic ketoacidosis in special populations. Diabetes Res Clin Pract. 2021;174:108744, http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108744.
38. Seddik AA, Bashier A, Alhadari AK, AlAlawi F, Alnour Hind H, Azza Abdulaziz Bin H, et al. Challenges in management of diabetic ketoacidosis in hemodialysis patients, case presentation and review of literature. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 2019;13:2481–7, http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2019.06.022.
39. Sibai BM, Viteri OA. Diabetic Ketoacidosis in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2014;123:167–78, http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000000060.
40. Eledrisi M, Elzouki AN. Management of diabetic ketoacidosis in adults: A narrative review. Saudi J Med Med Sci. 2020;8:165, http://dx.doi.org/10.4103/sjmms.sjmms_478_19.
41. Lim BL, Lee WF, Lee B, Chung YEL, Loo KV. Subcutaneous fast-acting insulin analogues, alone or in combination with long-acting insulin, versus intravenous regular insulin infusion in patients with diabetic ketoacidosis: protocol for an updated systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ Open. 2023;13:e070131, http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-070131.
42. Rao P, Jiang SF, Kipnis P, Patel DM, Katsnelson S, Madani S, et al. Evaluation of Outcomes Following Hospital-Wide Implementation of a Subcutaneous Insulin Protocol for Diabetic Ketoacidosis. JAMA Netw Open. 2022;5:e226417, http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.6417.
43. Thammakosol K, Sriphrapradang C. Effectiveness and safety of early insulin glargine administration in combination with continuous intravenous insulin infusion in the management of diabetic ketoacidosis: A randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2023;25:815–22, http://dx.doi.org/10.1111/dom.14929.

44. Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic Emergencies in Adults. Can J Diabetes. 2018;42:S109–14, http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.013.
45. Lowie BJ, Bond MC. Diabetic Ketoacidosis. Emerg Med Clin North Am. 2023;41:677–86, http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2023.06.002.
46. NICE. Overview: Type 1 diabetes in adults: Diagnosis and management: Guidance (2022) NICE. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ng17
47. Chua HR, Schneider A, Bellomo R. Bicarbonate in diabetic ketoacidosis - a systematic review. Ann Intensive Care. 2011;1:23, http://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-1-23.
48. Ramanan M, Attokaran A, Murray L, Bhadange N, Stewart D, Rajendran G, et al. Sodium chloride or Plasmalyte-148 evaluation in severe diabetic ketoacidosis (SCOPE-DKA): a cluster, crossover, randomized, controlled trial. Intensive Care Med. 2021;47:1248–57.
49. Van Zyl DG, Rheeder P, Delport E. Fluid management in diabetic-acidosis-Ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial. QJM. 2012;105:337–43, http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcr226.
50. Hale PJ, Crase J, Nattrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. Br Med J (Clin Res Ed). 1984;289:1035–8. doi: 10.1136/bmj.289.6451.1035.
51. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. Ann Intern Med. 1986;105:836–40, http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-105-6-836.
52. Gamba G, Oseguera J, Castrejón M, Gómez-Pérez FJ. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. A double blind, randomized, placebo controlled trial. Rev Invest Clin. 1991;43:234–8.